

Медикаментозное ограничение доступности ионов железа для патогенных бактерий (часть 2)

For cite: Zdorov'e rebenka. 2018;13(5):530-538. doi: 10.22141/2224-0551.13.5.2018.141572

Резюме. Существующие эффективные методы лечения, разработанные для осуществления контроля над уровнем обеспечения железом бактерии, основаны на применении препаратов, которые хелатируют ионы железа, подавляют механизмы синтеза сидерофоров; замещают трехвалентное железо трехвалентным галлием, доставляя в бактерию антимикробные средства или галлий. Однако современное состояние вопроса не исчерпало потенциал существующих методов терапии и еще не используются все возможные механизмы контроля над бактериальным обменом железа. В частности, практически не изучены штаммоспецифические механизмы ингибирования процесса поглощения нагруженных железом сидерофоров и способы выделения ионов железа из бактерий. Также исследования функционирования системы липокалина позволяют использовать данный эволюционный путь защиты от инфекционных агентов в медицинской практике. Медикаментозное управление обеспечением патогенных бактерий железом с учетом высокой степени зависимости жизнедеятельности микроорганизмов и уровня бактериальной вирулентности от доступности пула железа открывает широкую перспективу для будущих научных исследований, которые, несомненно, приведут к разработке новых терапевтических подходов к лечению инфекционных заболеваний.

Ключевые слова: пневмония; железо; патогенные бактерии; управление обеспечением железом

Препараты, ингибирующие синтез бактериальных сидерофоров

Считают, что препараты, ингибирующие биосинтез бактериальных сидерофоров, могут стать существенным компонентом антибактериальной терапии инфекционных заболеваний [22, 49]. В настоящее время разработаны лекарственные средства, подавляющие синтез ацинобактина бактерий *Acinetobacter baumannii*, микобактина бактерий *Mycobacterium tuberculosis*, энтеробактина бактерий *Escherichia coli*, иерсиниобактина бактерий *Yersinia pestis* и др. В основе данных лекарственных средств лежат соединения, подавляющие активность нерибосомальных пептидсинтетаз (nonribosomal peptide synthetases — NRPSs) [17].

В частности, продемонстрировано, что 6-фенил-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиразоло[3,4-б]

пиридин-4-карбоновой кислоты ингибирует активность аденилирующего домена NRPS — BasE, инициализирующего синтез ацинобактина бактерий *Acinetobacter baumannii* [15].

Ashootosh Tripathi и соавт. [46] разработали бауламицины А и В (рис. 1), которые, взаимодействуя с SbnE, подавляют синтез стафилоферрина В бактерий *Staphylococcus aureus*.

Препараты сидерофоров, конъюгированных с антибиотиками

Новым направлением этиологического лечения инфекционных заболеваний, вызванных антибиотикорезистентными бактериальными штаммами, представляется применение сидерофоров (катехолатов и гидроксаматов), конъюгированных с анти-

биотиками (сидеромицины). В морфологической основе сидеромицинов лежит гидроксаматный сидерофор, который состоит из трех мотивов N⁵-ацетил-N⁵-гидроксиорнитина. С-терминальный мотив данного трипептида содержит сериновый аминокислотный остаток, который связан с 4-тиоксилотрифуранозной боковой цепью непротеиногенной α -аминокислоты. Примерами натуральных сидеромицинов являются альбомицины, ферримицины, даномицины, сальмицины и микроцины (рис. 2). Сидеромицины активно поглощаются бактериями, что способствует снижению минимальной подавляющей концентрации антибиотика более чем в 100 раз [7, 21, 32, 38].

Первыми сидеромицинами были разработанные в 1960 году ферримицины, сидерофором которых является продукт бактерий *Streptomyces griseoflavus*. Ферримицины (A1, A2 и B) представляют собой конъюгат ферриоксамина В и антибиотиков [50]. Так, ферримицин А состоит из ферриоксамина В, связанного через линкерный 4-амино-5-гидроксibenзоат с иминоэстрозамещенным лактамом. Ферримицины проявляют выраженную антибактериальную активность только против грамположительных бактерий, в частности против бактерий *Staphylococcus aureus* [23].

Альбомицины состоят из трис(N⁵-ацетил, N⁵-гидроксиорнитин)пептида и нуклеозида-аналогического тиорибозилпиримидинового фрагмента, связанных сериновым спейсером [50]. Молекула трис(N⁵-ацетил, N⁵-гидроксиорнитин)пептида структурно подобна сидерофору, продуцируемому актиномицетами *Streptomyces specie*, и распознается рецептором FhuA- и FhuD-связывающим протеином [3]. Альбомицины активно переносятся вовнутрь бактерии ABC-транспортером, где токсичный тиорибозилпиримидиновый фрагмент высвобождается за счет активности сериновой протеазы и блокирует протеиновый синтез, ингибируя аминоксил-тРНК-синтазу. Альбомицины инги-

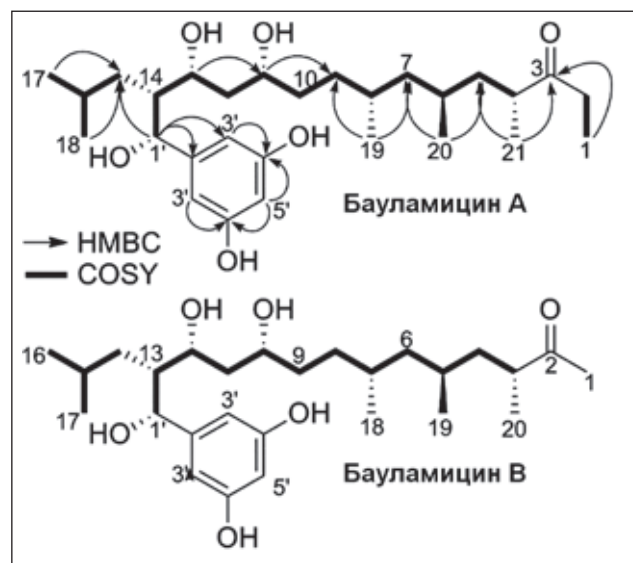


Рисунок 1. Формулы бауламицинов [46]

бируют рост как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий [21].

Даномицины и сальмицины состоят из тригидроксаматного даноксамина (сидерофора) и аминокислотного антибиотика. Эти соединения ингибируют синтез белка стафилококков и стрептококков [35].

Детальная структура даномицинов А и В до настоящего времени не изучена.

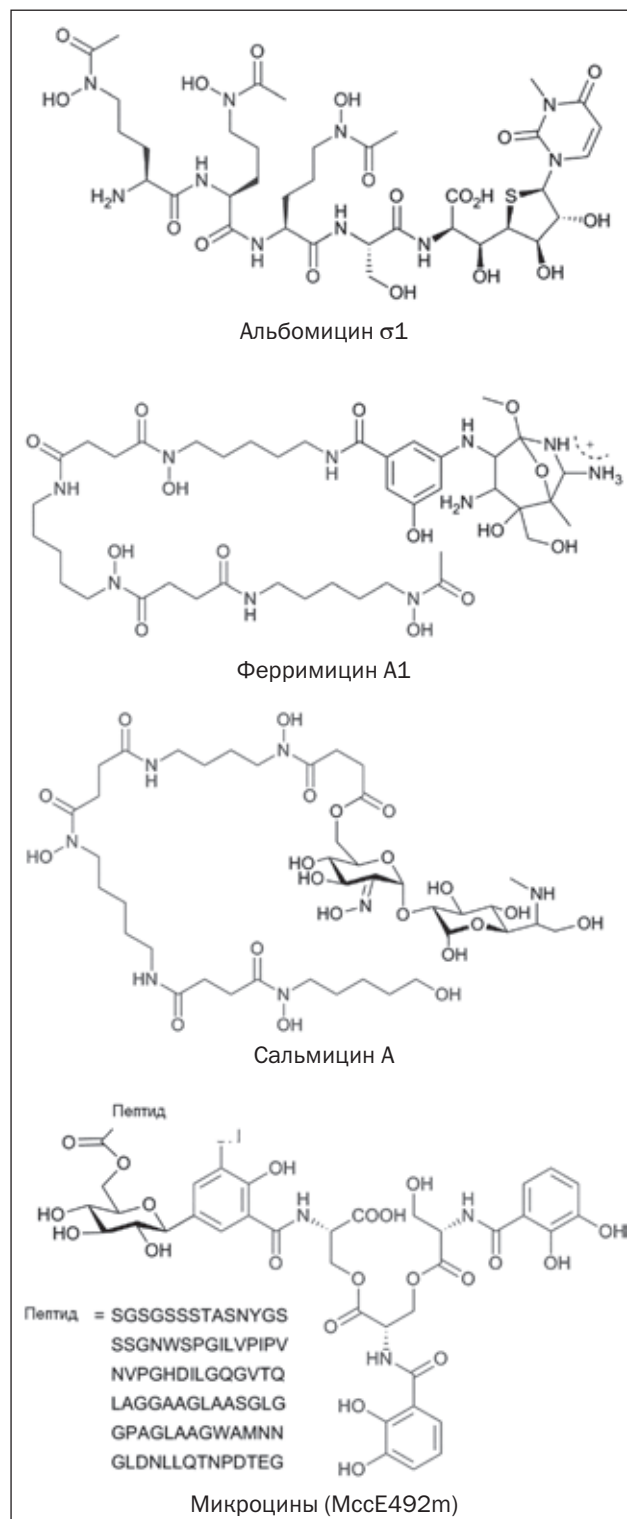


Рисунок 2. Формулы сидеромицинов [32]

Сальмицины были выделены из штамма бактерий *Streptomyces violaceus* и содержат ферриоксамин, конъюгированный с аминодисахаридом [7]. В настоящее время идентифицировано четыре сальмицина: А, В, С и D. Сальмицины А и D представляют собой оксимеры сальмицинов В и С соответственно. Предполагают, что аминодисахаридная единица сальмицинов ингибирует синтез протеинов подобно антибиотикам аминогликозидной группы [27].

Микроцины являются небольшими, рибосомально синтезированными антимикробными пептидами, которые продуцируются грамотрицательными бактериями и обладают узким спектром антимикробного действия [20].

Особую актуальность получили препараты сидерофоров, конъюгированных с β -лактамами антибиотиками, при их применении против бактерий *Pseudomonas aeruginosa*, пориновые каналы внешней мембраны которых настолько узки, что их малый просвет достоверно затрудняет проникновение молекул антибиотиков внутрь микроорганизма [9]. Поэтому сидерофоры, конъюгированные с антибиотиком, которые могут доставлять антибиотические лекарственные средства внутрь бактерий, не используя пориновые каналы, играют роль «троянского коня» [26]. Препараты данной группы BAL30072 (моносульфатам) [37, 44], МС-1 (монокарбам) [34], цефидерокол (Cefiderocol/S-649266) (цефалоспорин) (рис. 3) [16, 19, 51] и GSK3342830 (цефалоспорин) [12, 42] характеризуются высокой антибактериальной активностью против антибиотикорезистентных грамотрицательных бактерий, в том числе *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*.

Препараты, содержащие галлий Соединения галлия

Представитель группы легких металлов галлий (gallium — Ga) по химическим свойствам близок к железу, что позволяет ему функционировать в качестве железомиметика, способного нарушить железозависимый рост бактерий, грибов и опухолевых клеток [11]. В настоящее время разработано несколько препаратов галлия, которые преимущественно используются при лечении злокачественных опухолей (табл. 1).

В отличие от трехвалентного железа (Fe^{3+}), которое восстанавливается до двухвалентного состояния (Fe^{2+}), в физиологических условиях трехвалентный галлий (Ga^{3+}) не может принимать участие в окислительно-восстановительных реакциях. Учитывая, что трехвалентное железо является ключевым кофактором многочисленных протеинов, а Ga^{3+} может функционировать как аналог Fe^{3+} , замещение ионом галлия иона железа приводит к нарушению функционирования многих жизненно важных путей метаболизма клеток макроорганизма и бактерий [29]. Клинически нитрат галлия $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$ для внутривенного введения (Ganite®) одобрен для лечения гиперкальциемии при злокачественных новообразованиях [41].

Галлий оказывает антибактериальное действие за счет нескольких механизмов. Во-первых, галлий вытесняет железо из сидерофоров, блокируя поступление железа в бактерию; во-вторых, поглощенные сидерофоры, насыщенные галлием, подавляют у бактерий синтез сидерофоров и способность организовывать биопленки за счет механизма «троянского коня» [11]. Галлий-содержащие соединения модулируют экспрессию нескольких факторов вирулентности у бактерий *Pseudomonas aeruginosa*. В частности, галлий ингибирует экспрессию пиовердина [18]. Результаты научных исследований свидетельствуют о том, что соединения

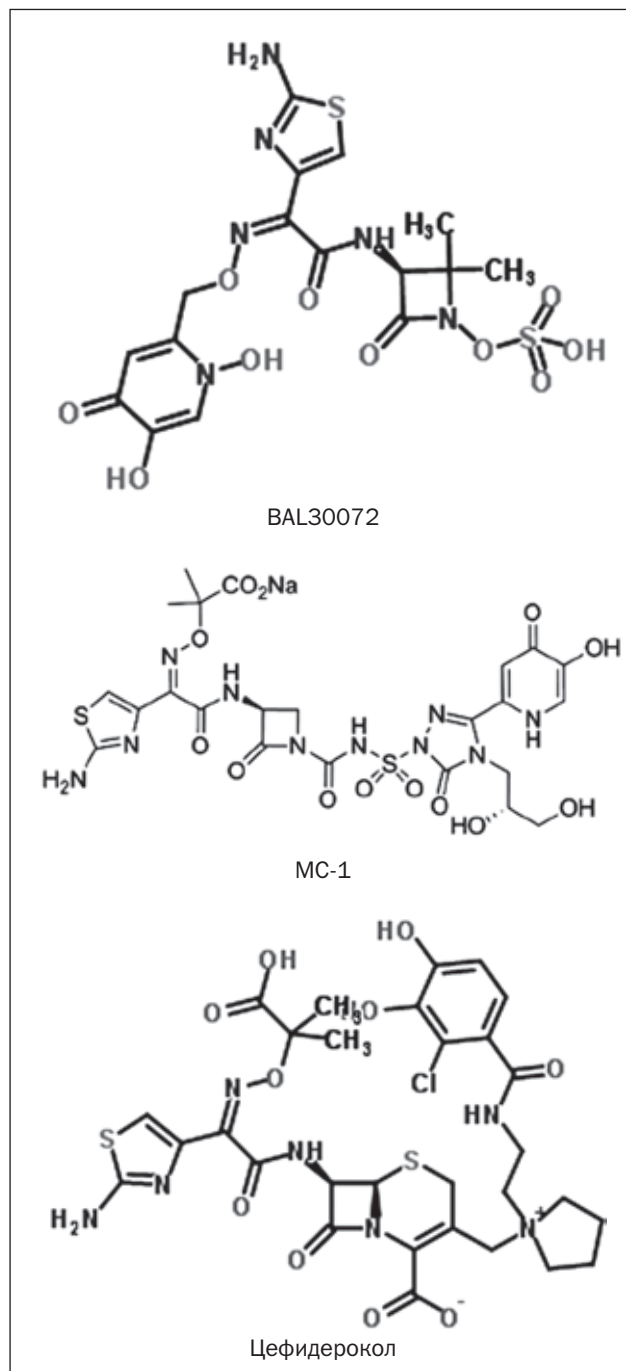


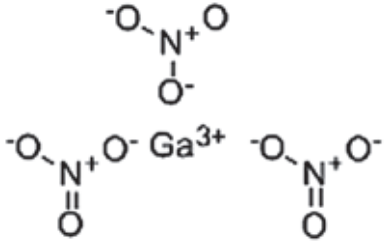
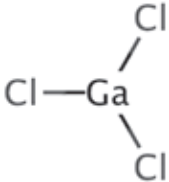
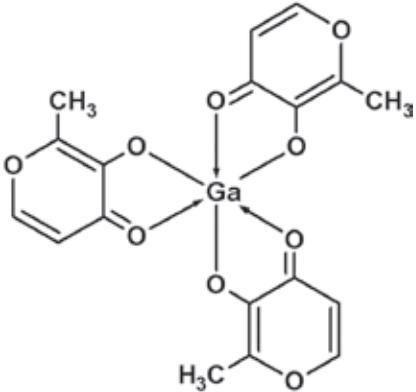
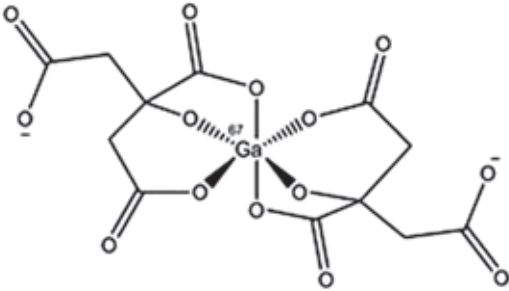
Рисунок 3. Формулы сидеромицинов с β -лактамами антибиотиками

галлия обладают широким спектром антибактериальной активности. По мнению А.В. Kelson и соавт. [29], галлиевые комплексы представляют собой новый класс противоинфекционных средств, которые отличаются механизмом действия от обычных антибиотиков. Простые галлиевые соли, такие как тартрат галлия, мальтолат, цитрат гал-

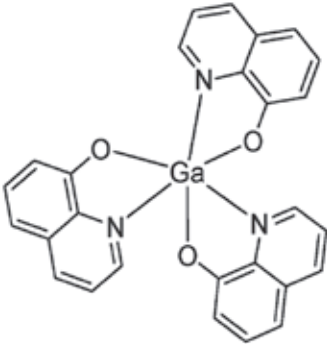
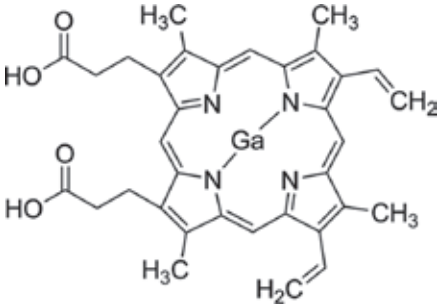
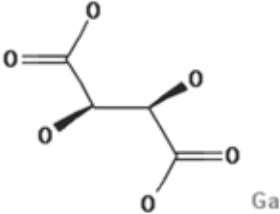
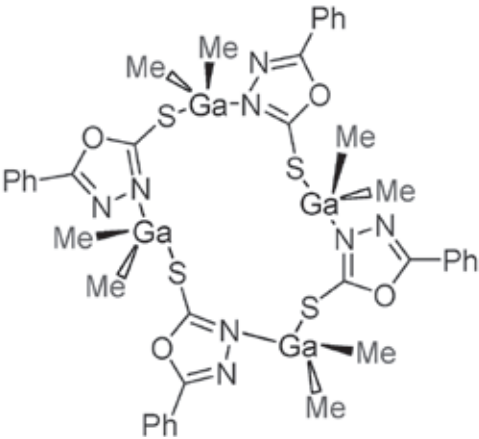
лия, показали хорошие антибактериальные свойства *in vivo* (табл. 2).

Галлий не чувствителен к классическим механизмам резистентности, ассоциированным с антибиотиками, таким как снижение поглощения лекарственного средства, усиление оттока препаратов из внутреннего континуума бактерии, синтез

Таблица 1. Препараты галлия

Препарат	Показания	Источник
1	2	3
Препараты I генерации		
Нитрат галлия (в/в) 	Неоплазмы (рак мочевого пузыря), болезнь Педжета, гиперкальциемия	[10]
Хлорид галлия 	Лимфомы, рак легкого, мочевого пузыря	[8]
Препараты II генерации		
Малтолат галлия (внутрь) 	Лимфомы, гепатоцеллюлярная карцинома	[8]
Цитрат галлия 	Инфекционные заболевания	[31]

Окончание табл. 1

1	2	3
Трис(8-хинолонато)Ga (III) КР46  КР46	Остеосаркома	[30]
Препараты III генерации		
Галлий-протопорфин IX 	Инфекции, вызванные <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	[24]
Тартрат галлия 	Инфекции, вызванные <i>Treponema pallidum</i> , <i>Trypanosoma evansi</i>	[5]
Тиолат галлия 	Инфекции, вызванные <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	[33]
Азолы галлия	Опухоли	[52]
Гидразоны галлия	Опухоли	[14]
Коррол-соединения галлия	Опухоли	[2]
Тиосемикарбазоны галлия	Опухоли	[39]

ферментов, разрушающих молекулу антибактериального средства (в частности, бета-лактамаз). Наиболее изученным средством является цитрат галлия, который проявляет выраженную противобактериальную активность по отношению ко многим грам-отрицательным бактериям (МПК составляет примерно 1–5 мкг/мл) и противобиопленочную активность (табл. 3) [36].

В частности, показано, что цитрат галлия, применяемый местно для лечения ран кожи, инфицированных бактериями *Klebsiella pneumoniae*, снижает бактериальную нагрузку и способствует выздоровлению [45]. Лечение малтолатом галлия значительно уменьшает колонизацию бактериями *Staphylococcus*

aureus и *Acinetobacter baumannii* термических ран у экспериментальных животных [13].

Yukihiro Kaneko и соавт. [28] показали, что галлий ингибирует рост колонии и формирование биопленки бактериями *Pseudomonas aeruginosa*. Ингаляционное применение галлия у мышей с пневмонией, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* PA103, способствует выживанию экспериментальных животных. Так, ингаляционное введение через 3 часа после заражения одной дозы галлия ($\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$) сопровождается достоверным уменьшением гистологических признаков воспаления легких и практически у всех зараженных мышей приводит к предотвращению летального исхода. Ингаляцион-

Таблица 2. Антибактериальная активность некоторых солей и комплексных соединений галлия [29]

Соединение	Минимальная подавляющая концентрация (МПК)			
	<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
Нитрат галлия	> 32 мкг/мл (> 472 мкмоль) 5120 мкмоль (МПК90)	> 32 мкг/мл (> 472 мкмоль)	0,6–4 мкг/мл (9–59 мкмоль) 160 мкмоль (МПК90)	2 мкг/мл (29 мкмоль)
Хлорид галлия			32 мкмоль	
Цитрат галлия	16 мкг/мл (230 мкмоль)	32 мкг/мл (460 мкмоль)	2 мкг/мл (29 мкмоль)	0,5 мкг/мл (7,2 мкмоль)
Галлий-протопорфин IX	0,0156–0,176 мкг/мл (0,22–2,4 мкмоль)	0,25 мкг/мл (3,6 мкмоль)		0,25 мкг/мл (3,6 мкмоль)

Примечание: штамм *Staphylococcus aureus* MRSA 2252, штамм *Acinetobacter baumannii* 5075, штамм *Pseudomonas aeruginosa* 27853 и штамм *Klebsiella pneumoniae* 4640.

Таблица 3. Применение препаратов галлия при инфекциях у экспериментальных животных [36]

Соединение	Микроорганизм	Дозирование и путь введения	Характер инфекционного процесса и экспериментальная модель
Тартрат галлия	<i>Treponema pallidum</i>	30–45 мг/кг (в/м)	Острая инфекция (кролик)
		15 мг/кг (в/в)	Острая инфекция (кролик)
	<i>Trypanosoma evansi</i>	225 мг/кг (в/в)	Острая инфекция (мышь)
Нитрат галлия	<i>Acinetobacter baumannii</i>	По две дозы до и после инфицирования 25 мг/кг (ингаляционно)	Острая инфекция легких (нейтропеническая мышь)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Однократно 50 мкмоль (ингаляционно)	Острая инфекция легких (мышь)
		Три раза в день по 50 мкмоль 3 суток (ингаляционно)	Хроническая инфекция дыхательных путей (мышь) Муковисцидоз
	<i>Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis</i>	По две дозы до и после инфицирования 20 мг/кг	Кишечная инфекция (телята)
	<i>Francisella novicida</i>	Однократно 50 мкмоль 250 мг/мл + по 10 мг/кг 15 суток (ингаляционно)	Острая инфекция дыхательных путей (мышь)
Малтолат галлия	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Однократно 25 мг/кг (местно)	Инфекция ожоговой раны (мышь)
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Однократно 100 мг/кг (местно)	Инфекция ожоговой раны (мышь)
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Однократно 100 мг/кг (местно)	Инфекция ожоговой раны (мышь)
	<i>Rhodococcus equi</i>	Один раз в день после инфицирования по 10 мг/кг 16 суток (внутрь)	Перитонит (мышь)
Галлий-протопорфин IX	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Однократно 2 мкг (местно)	Вагинальная инфекция (мышь)

ное введение галлия предупреждает и формирование биопленки при хронической инфекции дыхательных путей. Авторы подчеркивают, что галлий как препарат, одобренный FDA (для внутривенного введения), является потенциально перспективным новым терапевтическим средством для лечения респираторных инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*.

Продемонстрировано, что нитрат галлия обладает выраженной антимикробной активностью против штаммов бактерий *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных от пациентов с муковисцидозом [6].

Прогресс в технологии доставки галлия позволил увеличить его доступность для бактерий. Так, S.P. Valappil и соавт. разработали новые препараты на основе фосфатного стекла, легированного галлием [47], и галлий-карбоксиметилцеллюлозы [48], которые обеспечивают контролируемое выделение галлия. Препараты, созданные на основе фосфатного стекла, легированного галлием, обладают высокой антибактериальной активностью против бактерий MRSA, а на основе галлий-карбоксиметилцеллюлозы — против бактерий *Pseudomonas aeruginosa*. Также разрабатываются такие носители галлия, как мезопористые биоактивные стеклянные каркасы, галлий-содержащее фосфоросиликатное стекло [40].

Галлий-содержащие сидерофоры

Применение галлий-содержащих сидерофоров представляет собой еще один подход к терапии инфекций, вызванных антибиотикорезистентными бактериями [25]. Так, было установлено, что Ga-DFO (галлий-десферриоксамин) обладает достаточной терапевтической активностью при лечении инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* [4]. Сочетание деферипрона и галлий-протопорфирина (GaPP) обладает антибактериальным действием, и его назначение уменьшает бактериальную нагрузку в модели искусственной раны, инфицированной бактериями *Staphylococcus aureus*. Также применение сочетания деферипрона и GaPP усиливает уровень антибактериальной активности гентамицина и ципрофлоксацина [43].

Выводы

Существующие эффективные методы лечения, разработанные для осуществления контроля над уровнем обеспечения железом бактерии, основаны на применении препаратов, которые хелатируют ионы железа, подавляют механизмы синтеза сидерофоров, замещают трехвалентное железо трехвалентным галлием или действуют по принципу «тройного коня», доставляя в бактерию антимикробные средства или галлий. Однако необходимо отметить, что современное состояние управления механизмами, участвующими в обеспечении бактериальных патогенов железом, не исчерпало потенциал существующих методов терапии. В частности, практически не изучены штаммоспецифические

механизмы ингибирования процесса поглощения нагруженных железом сидерофоров и способы выделения ионов железа из бактерий. Также исследование функционирования системы липокалина-2 позволит использовать данный эволюционный путь защиты от инфекционных агентов в медицинской практике.

Медикаментозное управление обеспечением патогенных бактерий железом с учетом высокой степени зависимости жизнедеятельности микроорганизмов и уровня бактериальной вирулентности от доступности пула железа открывает широкую перспективу для будущих научных исследований, которые, несомненно, приведут к разработке новых терапевтических подходов к лечению инфекционных заболеваний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

References

1. Arnold C, Chaffin MK, Cohen N, Fajt VR, Taylor RJ, Bernstein LR. Pharmacokinetics of gallium maltolate after intragastric administration in adult horses. *Am J Vet Res.* 2010 Nov;71(11):1371-6. doi: 10.2460/ajvr.71.11.1371.
2. Atala A. Re: Cellular Uptake and Anticancer Activity of Carboxylated Gallium Corroles. *J Urol.* 2016 Nov;196(5):1584-1585. doi: 10.1016/j.juro.2016.08.022.
3. Ballouche M, Cornelis P, Baysse C. Iron metabolism: a promising target for antibacterial strategies. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov.* 2009 Nov;4(3):190-205.
4. Banin E, Lozinski A, Brady KM, et al. The potential of desferrioxamine-gallium as an anti-*Pseudomonas* therapeutic agent. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Oct 28;105(43):16761-6. doi: 10.1073/pnas.0808608105.
5. Bernstein LR. Ga Therapeutic Gallium Compounds. In: Gielen M, Tiekink ERT, editors. *Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents: The Use of Metals in Medicine*, Ch 14. England: John Wiley & Sons, Ltd; 2005. 259-277 pp. doi: 10.1002/0470864052.ch14.
6. Bonchi C, Frangipani E, Imperi F, Visca P. Pyoverdine and proteases affect the response of *Pseudomonas aeruginosa* to gallium in human serum. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Sep;59(9):5641-6. doi: 10.1128/AAC.01097-15.
7. Braun V, Pramanik A, Gwinner T, Köberle M, Bohn E. Sideromycins: tools and antibiotics. *Biometals.* 2009 Feb;22(1):3-13. doi: 10.1007/s10534-008-9199-7.
8. Chen M, Wang Y, Gilliard RJ Jr, Wei P, Schwartz NA, Robinson GH. Synthesis and molecular structure of an abnormal carbene-gallium chloride complex. *Dalton Trans.* 2014 Oct 14;43(38):14211-4. doi: 10.1039/c4dt00933a.
9. Chevalier S, Bouffartigues E, Bodilis J, et al. Structure, function and regulation of *Pseudomonas aeruginosa* porins. *FEMS Microbiol Rev.* 2017 Sep 1;41(5):698-722. doi: 10.1093/femsre/fix020.
10. Chitambar CR. Gallium and its competing roles with iron in biological systems. *Biochim Biophys Acta.* 2016 Aug;1863(8):2044-53. doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.04.027.
11. Chitambar CR. The therapeutic potential of iron-targeting gallium compounds in human disease: From basic research to clinical application. *Pharmacol Res.* 2017 Jan;115:56-64. doi: 10.1016/j.phrs.2016.11.009.
12. Coates AR, Halls G, Hu Y. Novel classes of antibiotics or more of the same? *Br J Pharmacol.* 2011 May;163(1):184-94. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01250.x.

13. DeLeon K, Balldin F, Watters C, et al. Gallium maltolate treatment eradicates *Pseudomonas aeruginosa* infection in thermally injured mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Apr;53(4):1331-7. doi: 10.1128/AAC.01330-08.
14. Despaigne AA, Parrilha GL, Izidoro JB, et al. 2-Acetylpyridine- and 2-benzoylpyridine-derived hydrazones and their gallium(III) complexes are highly cytotoxic to glioma cells. *Eur J Med Chem*. 2012 Apr;50:163-72. doi: 10.1016/j.ejmech.2012.01.051.
15. Drake EJ, Duckworth BP, Neres J, Aldrich CC, Gulick AM. Biochemical and structural characterization of bisubstrate inhibitors of BasE, the self-standing nonribosomal peptide synthetase adenylate-forming enzyme of acinetobactin synthesis. *Biochemistry*. 2010 Nov 2;49(43):9292-305. doi: 10.1021/bi101226n.
16. Falagas ME, Skolidis T, Vardakas KZ, Legakis NJ; Hellenic Cefiderocol Study Group. Activity of cefiderocol (S-649266) against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria collected from inpatients in Greek hospitals. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Jun 1;72(6):1704-1708. doi: 10.1093/jac/dkx049.
17. Foley TL, Simeonov A. Targeting iron assimilation to develop new antibacterials. *Expert Opin Drug Discov*. 2012 Sep;7(9):831-47. doi: 10.1517/17460441.2012.708335.
18. García-Contreras R, Pérez-Eretza B, Lira-Silva E, et al. Gallium induces the production of virulence factors in *Pseudomonas aeruginosa*. *Pathog Dis*. 2014 Feb;70(1):95-8. doi: 10.1111/2049-632X.12105.
19. Ghazi IM, Monogue ML, Tsuji M, Nicolau DP. Pharmacodynamics of cefiderocol, a novel siderophore cephalosporin, explored in a *Pseudomonas aeruginosa* neutropenic murine thigh model. *Int J Antimicrob Agents*. 2017 Oct 27. pii: S0924-8579(17)30372-2. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.10.008.
20. Ghequire MG, De Mot R. Ribosomally encoded antibacterial proteins and peptides from *Pseudomonas*. *FEMS Microbiol Rev*. 2014 Jul;38(4):523-68. doi: 10.1111/1574-6976.12079.
21. Górski A, Sloderbach A, Marszał MP. Siderophore-drug complexes: potential medicinal applications of the 'Trojan horse' strategy. *Trends Pharmacol Sci*. 2014 Sep;35(9):442-9. doi: 10.1016/j.tips.2014.06.007.
22. Gulick AM. Nonribosomal peptide synthetase biosynthetic clusters of ESKAPE pathogens. *Nat Prod Rep*. 2017 Aug 2;34(8):981-1009. doi: 10.1039/c7np00029d.
23. Hider RC, Kong X. Chemistry and biology of siderophores. *Nat Prod Rep*. 2010 May;27(5):637-57. doi: 10.1039/b906679a.
24. Hijazi S, Visca P, Frangipani E. Gallium-Protoporphyrin IX Inhibits *Pseudomonas aeruginosa* Growth by Targeting Cytochromes *Front Cell Infect Microbiol*. 2017 Jan 26;7:12. doi: 10.3389/fcimb.2017.00012.
25. Huayhuaz JA, Vitorino HA, Campos OS, Serrano SHP1, Kaneko TM2, Espósito BP. Desferrioxamine and desferrioxamine-caffeine as carriers of aluminum and gallium to microbes via the Trojan Horse Effect. *J Trace Elem Med Biol*. 2017 May;41:16-22. doi: 10.1016/j.jtemb.2017.01.006.
26. Ji C, Juárez-Hernández RE, Miller MJ. Exploiting bacterial iron acquisition: siderophore conjugates. *Future Med Chem*. 2012 Mar;4(3):297-313. doi: 10.4155/fmc.11.191.
27. Johnstone TC, Nolan EM. Beyond iron: non-classical biological functions of bacterial siderophores. *Dalton Trans*. 2015 Apr 14;44(14):6320-39. doi: 10.1039/c4dt03559c.
28. Kaneko Y, Thoendel M, Olanmi O, Britigan BE, Singh PK. The transition metal gallium disrupts *Pseudomonas aeruginosa* iron metabolism and has antimicrobial and antibiofilm activity. *J Clin Invest*. 2007 Apr;117(4):877-88. doi: 10.1172/JCI30783.
29. Kelson AB, Carnevali M, Truong-Le V. Gallium-based anti-infectives: targeting microbial iron-uptake mechanisms. *Curr Opin Pharmacol*. 2013 Oct;13(5):707-16. doi: 10.1016/j.coph.2013.07.001.
30. Kubista B, Schoeffl T, Mayr L, et al. Distinct activity of the bone-targeted gallium compound KP46 against osteosarcoma cells - synergism with autophagy inhibition. *J Exp Clin Cancer Res*. 2017 Apr 12;36(1):52. doi: 10.1186/s13046-017-0527-z.
31. Kumar K. A novel approach of 67-Gallium-citrate three-phase bone scan to diagnose bone infection: A report of three cases. *Indian J Nucl Med*. 2016 Oct-Dec;31(4):260-266. doi: 10.4103/0972-3919.190801.
32. Kurth C, Kage H, Nett M. Siderophores as molecular tools in medical and environmental applications. *Org Biomol Chem*. 2016 Sep 21;14(35):8212-27. doi: 10.1039/c6ob01400c.
33. Machado I, Marino LB, Demoro B, et al. Bioactivity of pyridine-2-thiolato-1-oxide metal complexes: Bi(III), Fe(III) and Ga(III) complexes as potent anti-*Mycobacterium tuberculosis* prospective agents. *Eur J Med Chem*. 2014 Nov 24;87:267-73. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.09.067.
34. McPherson CJ, Aschenbrenner LM, Lacey BM, et al. Clinically relevant Gram-negative resistance mechanisms have no effect on the efficacy of MC-1, a novel siderophore-conjugated monocarbam. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Dec;56(12):6334-42. doi: 10.1128/AAC.01345-12.
35. Miethke M, Marahiel MA. Siderophore-based iron acquisition and pathogen control. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2007 Sep;71(3):413-51. doi: 10.1128/MMBR.00012-07.
36. Minandri F, Bonchi C, Frangipani E et al. Promises and failures of gallium as an antibacterial agent. *Future Microbiol*. 2014;9(3):379-97. doi: 10.2217/fmb.14.3.
37. Moynié L, Luscher A, Rolo D, et al. Structure and Function of the PiuA and PirA Siderophore-Drug Receptors from *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Mar 24;61(4). pii: e02531-16. doi: 10.1128/AAC.02531-16.
38. Page MG. Siderophore conjugates. *Ann N Y Acad Sci*. 2013 Jan;1277:115-26. doi: 10.1111/nyas.12024.
39. Qi J, Zheng Y, Qian K, et al. Synthesis, crystal structure and antiproliferative mechanisms of 2-acetylpyridine-thiosemicarbazones Ga(III) with a greater selectivity against tumor cells. *J Inorg Biochem*. 2017 Dec;177:110-117. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2017.09.012.
40. Rangel-Vega A, Bernstein LR, Mandujano-Tinoco EA, García-Contreras SJ, García-Contreras R. Drug repurposing as an alternative for the treatment of recalcitrant bacterial infections. *Front Microbiol*. 2015 Apr 9;6:282. doi: 10.3389/fmicb.2015.00282.
41. Reagan P, Pani A, Rosner MH. Approach to diagnosis and treatment of hypercalcemia in a patient with malignancy. *Am J Kidney Dis*. 2014 Jan;63(1):141-7. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.06.025.
42. Rhomberg PR, Shortridge D, Huband MD, et al. Multilaboratory broth microdilution MIC reproducibility study for GSK3342830, a novel catecholcephem. In: American Society for Microbiology (ASM Microbe), 1-5 June 2017, New Orleans, Louisiana, USA. North Liberty (IA): JMI Laboratories; 2017.
43. Richter K, Thomas N, Zhang G, et al. Deferiprone and Gallium-Protoporphyrin Have the Capacity to Potentiate the Activity of Antibiotics in *Staphylococcus aureus* Small Colony Variants. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017 Jun 22;7:280. doi: 10.3389/fcimb.2017.00280.
44. Tan L, Tao Y, Wang T, et al. Discovery of Novel Pyridone-Conjugated Monosulfactams as Potent and Broad-Spectrum Antibiotics for Multidrug-Resistant Gram-Negative Infections. *J Med Chem*. 2017 Apr 13;60(7):2669-2684. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b01261.
45. Thompson MG, Truong-Le V, Alamneh YA, et al. Evaluation of Gallium Citrate Formulations against a Multidrug-Resistant Strain of *Klebsiella pneumoniae* in a Murine Wound Model of Infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Oct;59(10):6484-93. doi: 10.1128/AAC.00882-15.
46. Tripathi A, Schofield MM, Chlipala GE, et al. Baulamycins A and B, broad-spectrum antibiotics identified as inhibitors of siderophore biosynthesis in *Staphylococcus aureus* and *Bacillus anthracis*. *J Am Chem Soc*. 2014 Jan 29;136(4):1579-86. doi: 10.1021/ja4115924.
47. Valappil SP, Ready D, Abou Neel EA, et al. Controlled delivery of antimicrobial gallium ions from phosphate-based glasses. *Acta Biomater*. 2009 May;5(4):1198-210. doi: 10.1016/j.actbio.2008.09.019.
48. Valappil SP, Yiu HH, Bouffier L, et al. Effect of novel antibacterial gallium-carboxymethyl cellulose on *Pseudomonas aeruginosa*. *Dalton Trans*. 2013 Feb 7;42(5):1778-86. doi: 10.1039/c2dt32235h.

49. Vila-Farres X, Chu J, Inoyama D, et al. Antimicrobials Inspired by Nonribosomal Peptide Synthetase Gene Clusters. *J Am Chem Soc.* 2017 Feb 1;139(4):1404-1407. doi: 10.1021/jacs.6b11861.

50. Wang W, Qiu Z, Tan H, Cao L. Siderophore production by actinobacteria. *Biomaterials.* 2014 Aug;27(4):623-31. doi: 10.1007/s10534-014-9739-2.

51. Wright H, Bonomo RA, Paterson DL. New agents for the treatment of infections with Gram-negative bacteria: restoring the

miracle or false dawn? *Clin Microbiol Infect.* 2017 Oct;23(10):704-712. doi: 10.1016/j.cmi.2017.09.001.

52. Zanas S, Papaefstathiou GS, Raptopoulou CP, et al. Synthesis, Structure, and Antiproliferative Activity of Three Gallium(III) Azole Complexes. *Bioinorg Chem Appl.* 2010;2010. pii: 168030. doi: 10.1155/2010/168030.

Получено 31.05.2018 ■

Абатуров О.Є.¹, Крючко Т.О.²

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

²ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна

Медикаментозне обмеження доступності іонів заліза для патогенних бактерій (частина 2)

Резюме. Існуючі ефективні методи лікування, розроблені для здійснення контролю над рівнем забезпечення бактерій залізом, засновані на застосуванні препаратів, які зв'язують іони заліза, пригнічують механізми синтезу сидерофорів; заміщають тривалентне залізо тривалентним галієм, доставляючи в бактерію антимікробні засоби або галій. Однак сучасний стан питання не вичерпав потенціал існуючих методів терапії і ще не використовуються всі можливі механізми контролю над бактеріальним обміном заліза. Зокрема, практично не вивчені штамспецифічні механізми пригнічення процесу поглинання навантажених залізом сидерофорів і способи виділення іонів заліза з

бактерій. Також дослідження функціонування системи ліпокаліну дозволять використовувати даний еволюційний шлях захисту від інфекційних агентів у медичній практиці. Медикаментозний контроль над забезпеченням патогенних бактерій залізом з огляду на високий ступінь залежності життєдіяльності мікроорганізмів і рівня бактеріальної вірулентності від доступності пулу заліза відкриває широку перспективу для майбутніх наукових досліджень, які, безсумнівно, приведуть до розробки нових терапевтичних підходів у лікуванні інфекційних захворювань.

Ключові слова: пневмонії; залізо; патогенні бактерії; управління забезпеченням залізом

A.E. Abatur'ov¹, T.A. Kryuchko²

¹State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

²HSEIU "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine

Drug limitation of the availability of iron ions for pathogenic bacteria (part 2)

Abstract. Existing effective methods of treatment designed to control the level of iron supply to the bacteria are based on the use of drugs that chelate iron ions, inhibit the mechanisms of siderophore synthesis; replace trivalent iron with trivalent gallium delivering antimicrobial agents or gallium into the bacterium. However, the current state of the issue has not run out the potential of existing methods of therapy, and yet not all possible mechanisms to control the exchange of iron in bacteria are being used. In particular, the strain-specific mechanisms of absorption inhibition in iron-loaded siderophores and methods to isolate iron ions from bacteria are essentially unexplored. Also,

studies on the functioning of the lipocalin system will make it possible to use this evolutionary way for the protection against infectious agents in medical practice. Drug control over the iron supply to the pathogenic bacteria open the potential for future scientific researches in view of the high degree of dependence of the vital activity of microorganisms and the level of bacterial virulence on the accessibility of the iron pool. Undoubtedly, the studies will lead to the development of new therapeutic approaches to the treatment of infectious diseases.

Keywords: pneumonia; iron; pathogenic bacteria; iron supply management